

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-228404  
(43)Date of publication of application : 24.08.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/215  
A61K 9/08  
A61K 47/12  
A61K 47/16

(21)Application number : 10-169342

(71)Applicant : SENJU PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 02.06.1998

(72)Inventor : SAWA SHIRO  
OTORI SATOSHI

(30)Priority

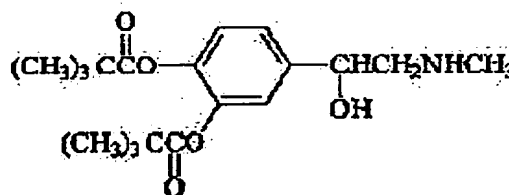
Priority number : 09362161 Priority date : 11.12.1997 Priority country : JP

## (54) STABLE AQUEOUS EYE DROP

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject preparation having significantly improved stability of dipivefrin in the vicinity of physiological pH by formulating an aqueous eye drop comprising dipivefrin as an active ingredient with a specific component.

SOLUTION: This aqueous eye drop comprises dipivefrin of the formula or its salt as an active ingredient and contains a component selected from an amino acid, benzoic acid and nicotinic acid amide. Glutamic acid, lysine or the like is preferable as the amino acid. In the case of the amino acid, the concentration is preferably 0.1-0.5 (W/V)%. In the case of benzoic acid and nicotinic acid amide, the concentration is preferably 0.5 (W/V)%. The concentration of dipivefrin in the aqueous preparation is preferably 0.04-0.1 (W/V)%. Preferably the aqueous eye drop contains a component selected from a nonionic surfactant, a polyhydric alcohol, a water-soluble polymer and a neutral salt to more improve stability. A polyoxyethylene sorbitan monooleate or the like is preferable as the nonionic surfactant and glycerol or the like is preferable as the polyhydric alcohol.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

## [Claim(s)]

[Claim 1] Aqueous ophthalmic solutions which are the aqueous ophthalmic solutions which make an active principle dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, and are characterized by containing further the component of at least 1 chosen from the group which consists of amino acid, a benzoic acid, and nicotinamide.

[Claim 2] Aqueous ophthalmic solutions characterized by being the aqueous ophthalmic solutions which make an active principle dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, containing the component of at least 1 chosen from the group which consists of amino acid, a benzoic acid, and nicotinamide, and containing the component of at least 1 further chosen from the group which consists of a nonionic surfactant, polyhydric alcohol, a water soluble polymer, and neutral salt.

[Claim 3] Stable aqueous ophthalmic solutions characterized by being the aqueous drugs which make an active principle dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, containing epsilon-aminocaproic acid, and containing the component of at least 1 further chosen from the group which consists of a nonionic surfactant, polyhydric alcohol, a water soluble polymer, and neutral salt.

[Claim 4] Aqueous ophthalmic solutions of claim 2 which are what is chosen from the group which amino acid becomes from glutamic acid, a lysine, and a histidine.

[Claim 5] Claim 2 or 4 aqueous ophthalmic solutions which are what is chosen from the group which a nonionic surfactant becomes from polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, tyloxapol, and polyoxyl 40 stearate.

[Claim 6] Aqueous ophthalmic solutions of claim 3 which are what is chosen from the group which a nonionic surfactant becomes from polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, tyloxapol, and polyoxyl 40 stearate.

[Claim 7] Which aqueous ophthalmic solutions of claims 2, 4, and 5 which are what is chosen from the group which polyhydric alcohol becomes from propylene glycol, a glycerol, a sorbitol, and xylitol.

[Claim 8] Claim 3 or 6 aqueous ophthalmic solutions which are what is chosen from the group which polyhydric alcohol becomes from propylene glycol, a glycerol, a sorbitol, and xylitol.

[Claim 9] Which aqueous ophthalmic solutions of claims 2, 4, 5, and 7 which are what is chosen from the group which a water soluble polymer becomes from a polyvinyl pyrrolidone, the hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol, and a carboxymethyl cellulose.

[Claim 10] Which aqueous ophthalmic solutions of claims 3, 6, and 8 which are what is chosen from the group which a water soluble polymer becomes from a polyvinyl pyrrolidone, the hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol, and a carboxymethyl cellulose.

[Claim 11] Claim 2 whose neutral salt is what is chosen from the group which consists of a sodium chloride, a calcium chloride, a magnesium chloride, a sodium sulfate, a calcium sulfate, magnesium sulfate, a sodium nitrate, a calcium nitrate, and a magnesium nitrate thru/or which 10 aqueous ophthalmic solutions.

[Claim 12] Claim 1 whose pH is 3.5-8.5 thru/or which 11 aqueous ophthalmic solutions.

[Claim 13] Claim 1 whose concentration of dipivefrin is 0.01 - 1.0 W/V% thru/or which 12 aqueous ophthalmic solutions.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

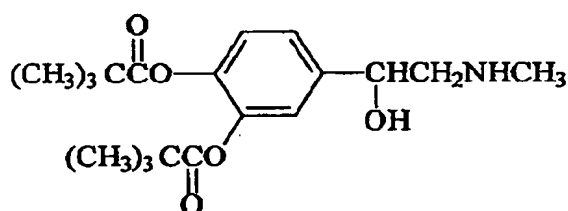
[0001]

[Field of the Invention] This invention is aqueous ophthalmic solutions which use as a principal component dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, and relates to the aqueous ophthalmic solutions with which the stability of dipivefrin is improved.

[0002]

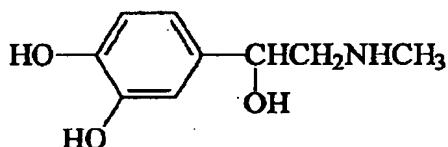
[Description of the Prior Art] Dipivefrin (Dipivefrin) is formula: [0003].

[Formula 1]



[0004] It is compound [ which is come out of and expressed ], i.e., (\*\*)-2-methylamino-1-[3 and 4-screw (pivaloyloxy) phenyl], ethanol, and is epinephrine: [0005].

[Formula 2]



[0006] It is used for antiglaucoma ophthalmic solutions as a \*\* prodrug. That is, pivaloyl esterification of the two phenolic hydroxyl groups of epinephrine is carried out, and both dipivefrin is excellent in cornea permeability, when instillation administration is carried out as compared with epinephrine, since lipophilicity is high. After penetrating a cornea, dipivefrin is changed into the epinephrine which is active metabolite by hydrolysis, and does so a curative effect with the epinephrine effective in open-angle glaucoma, hypertonia-bulbi glaucoma, etc. produced in this way. For this reason, dipivefrin also has few side effects, and expresses a curative effect with low concentration as compared with epinephrine, and it is known as useful drugs.

[0007] However, the present condition is that dipivefrin has only the pharmaceutical preparation of 2 agent nature which consists of a freeze-drying object and a solution as dipivefrin pharmaceutical preparation which is easy to receive hydrolysis, and is marketed in Japan in the water solution since it is very unstable. Although the pharmaceutical preparation of this 2 agent nature has the advantage that it is stable in the usual preservation conditions, it needs preparation of the drugs by mixing a freeze-drying object and a solution before the beginning of using, and has resulted in it being not only inconvenient, but avoiding mixing of dust, bacteria, etc. as much as possible, and forcing a patient careful cautions. Moreover, after the dissolution cannot deny a possibility the point that it is necessary to use up promptly since it is unstable is not only also inconvenient, but that it may use the pharmaceutical preparation after degradation accidentally.

[0008] Since it is such, as for dipivefrin ophthalmic solutions, it is desirable to consider as the gestalt of the water-soluble agent of stable 1 agent nature as much as possible, and the aqueous pharmaceutical preparation of 1 agent nature is used actually overseas. However, since the aqueous pharmaceutical preparation of this 1 agent nature has pH far lower than physiological pH range called the need [ of maintaining the stability of dipivefrin ] top pH 3, eye stimulative is strong. Since this stimulus served as a burden to a patient, it was by no means desirable for the patient.

[0009]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In such a background, development of the dipivefrin aqueous pharmaceutical preparation of 1 agent nature with a stimulus stable fewer moreover was desired. This invention is aqueous ophthalmic solutions which use dipivefrin as a principal component, and aims at offering the aqueous ophthalmic solutions which made the stability of dipivefrin improve intentionally [ near the physiological pH ].

[0010]

[Means for Solving the Problem] this invention person found out that the stability of dipivefrin was notably improved in the water solution containing amino acid, a benzoic acid, or nicotinamide. Moreover, that much more stabilization is obtained also found out by making these solutions contain a nonionic surfactant, polyhydric alcohol, a water soluble polymer, or neutral salt further.

Furthermore, a header and this invention were completed for extent of these stabilization being what is sufficient for enabling commercial production of the 1 agent nature ophthalmic solutions of dipivefrin.

[0011] That is, this invention is aqueous ophthalmic solutions which make an active principle dipivefrin or its salt permitted in pharmaceuticals, and offers the aqueous ophthalmic solutions characterized by containing further the component of at least 1 chosen from the group which consists of amino acid, a benzoic acid, and nicotinamide.

[0012]

[The mode of implementation of invention] As a salt permitted like pharmaceuticals of dipivefrin, organic-acid salts, such as inorganic-acid salts, such as a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a nitric acid, and a phosphoric acid, a formic acid, an acetic acid, a tartaric acid, a lactic acid, a citric acid, a fumaric acid, a maleic acid, a succinic acid, methanesulfonic acid, ethane sulfonic acid, and benzenesulfonic acid, can be mentioned, for example.

[0013] When using amino acid for this invention, they may be known various amino acid. As desirable amino acid, epsilon-aminocaproic acid, glutamic acid, a lysine, and a histidine are mentioned especially. In making the aqueous ophthalmic solutions of this invention contain amino acid, these very thing may be added and they may be added in the form of a salt. As such a salt, although sodium glutamate, lysine hydrochloride, a histidine hydrochloride, etc. are mentioned, for example, it is not limited to these. Although considering as 0.01 - 1 W/V% is desirable as for the concentration and it is desirable especially to consider as 0.05 - 0.5 W/V% when using amino acid, it is not necessarily limited to these. Moreover, although it is desirable to consider as 0.01-1-/V% as for the concentration and it is desirable especially to consider as 0.1 - 0.5 W/V% when using a benzoic acid, it is not necessarily limited to these. Although it is desirable to consider as 0.01-1-/V% as for the concentration and it is desirable especially to consider as 0.1 - 0.5 W/V% when using nicotinamide, it is not necessarily limited to these.

[0014] In this invention, although satisfactory stabilization is attained by content of amino acid, a benzoic acid, or nicotinamide, it is much more desirable to improvement in stability to make the component of at least 1 chosen as this from the group which consists of a nonionic surfactant, polyhydric alcohol, a water soluble polymer, and neutral salt further contain.

[0015] The nonionic surfactants to be used may be known various nonionic surfactants. As a desirable nonionic surfactant, polyoxyethylene sorbitan monooleate (polysorbate 80), polyoxyethylene hydrogenated castor oil, tyloxapol (Tyloxapol; the 23rd edition of United States Pharmacopeia), polyoxyl 40 stearate, etc. are mentioned especially. Although considering as 0.01 - 10 W/V% is desirable, considering as 0.05 - 5 W/V% is still more desirable as for the content of a nonionic surfactant and it is desirable especially to consider as 2W [ 0.1-]/V%, it is not necessarily limited to these.

[0016] The polyhydric alcohol to be used may be known various things. As desirable polyhydric alcohol, propylene glycol, a glycerol, a sorbitol, and xylitol are mentioned especially. Moreover, although considering as 0.1 - 5 W/V% is desirable as for the concentration of the polyhydric alcohol to be used and it is desirable especially to consider as 0.3 - 3 W/V%, it is not necessarily limited to these.

[0017] Although the water soluble polymers to be used may be known various things, as a desirable example, a polyvinyl pyrrolidone, the hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol, a carboxymethyl cellulose, etc. are mentioned especially. Although considering as 0.1 - 5 W/V% is desirable as for the concentration of the water soluble polymer to be used and it is desirable especially to consider as 0.3 - 3 W/V%, it is not necessarily limited to these.

[0018] The neutral salt to be used is a neutral salt made from strong acid and a strong base. As desirable neutral salt, a sodium chloride, a calcium chloride, a magnesium chloride, a sodium sulfate, a calcium sulfate, magnesium sulfate, a sodium nitrate, a calcium nitrate, and a magnesium nitrate are mentioned. Among these especially desirable things are a sodium chloride, a calcium chloride, a magnesium chloride, and magnesium sulfate. Although it is desirable especially to consider as 0.1 - 3 W/V% as for the concentration of the neutral salt to be used, it is not necessarily limited to this.

[0019] As pH of the aqueous ophthalmic solutions of this invention, it is desirable to consider as the range of 3.5-8.5, and it is desirable especially to consider as the range of 4-6. Since stabilization of dipivefrin can be attained according to this invention, as a result of being referred to as pH of the neutral range from the conventional 1 agent nature dipivefrin ophthalmic solutions, stimulative low pharmaceutical preparation can be offered.

[0020] As for the concentration of the dipivefrin in the aqueous pharmaceutical preparation of this invention, it is desirable to consider as 0.01 - 1.0 W/V% of range, and it is desirable especially to consider as 0.04 - 0.1 W/V% of range.

[0021] The aqueous ophthalmic solutions of this invention may add a buffer, a preservative, an isotonicizing agent, and pH regulator further if needed, and these will not be limited especially if used for the usual ophthalmic solutions.

[0022] As a buffer, an acetic acid, a phosphoric acid, boric acids, those salts, etc. can be mentioned, for example.

[0023] As the above-mentioned preservative, quaternary ammonium salt, such as acid, such as alcohols, such as phenol nature matter, such as a phenol, cresol, and a paraoxybenzoic acid, chlorobutanol, and propylene glycol (this functions also as a stabilizing agent in this invention as above-mentioned), a benzoic acid (this also functions also as a stabilizing agent in this invention as above-mentioned), and a dehydroacetic acid, or salts of those, a benzalkonium chloride, and benzethonium chloride, a thimerosal, etc. can be mentioned, for example.

[0024] As an isotonicizing agent, a sodium chloride (it functions also as a stabilizing agent), a boric acid, a borax, a glycerol, a glucose, a mannitol, etc. can be used.

[0025]

[Example] Although an example and the example of an experiment are given to below and this invention is explained to it still more concretely, it does not mean that this invention is limited to these examples.

[0026] <Example 1 of an experiment> The pharmaceutical preparation of examples 1-6 was prepared by adding dipivefrin hydrochloride after dissolving epsilon-aminocaproic acid (0.5g), sodium glutamate (0.5g), lysine hydrochloride (0.5g), a histidine hydrochloride (0.5g), a benzoic acid (0.3g), or nicotinamide (0.5g) in sterile purified water, as shown in the following table 1, adding sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or a sodium hydroxide, and setting the whole quantity to 100ml. pH was set to 5.0. Since these additives had buffer capacity in the pH5 neighborhood, otherwise, the buffer was not added. On the other hand, since pH of a solution fell when decomposition generates an acid, dipivefrin hydrochloride added the sodium acetate usually used as a buffer to the pharmaceutical preparation of the example 1 of a comparison, and prepared the same dipivefrin hydrochloride water solution (pH5.0) as the above.

[0027]

[Table 1]

処方	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
塩酸ジピペフリン	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
酢酸ナトリウム	500mg	—	—	—	—	—	—
ε-アミノカプロン酸	—	500mg	—	—	—	—	—
グルタミン酸ナトリウム	—	—	500mg	—	—	—	—
塩酸リジン	—	—	—	500mg	—	—	—
塩酸ヒスチジン	—	—	—	—	500mg	—	—
安息香酸	—	—	—	—	—	300mg	—
ニコチン酸アミド	—	—	—	—	—	—	500mg
塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
滅菌精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
全量	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

[0028] Glass ampul was filled up with these and pH and the dipivefrin hydrochloride content of each pharmaceutical preparation were measured after saving at 25 degrees C, 40 degrees C, and 60 degrees C. HPLC performed measurement of dipivefrin hydrochloride. The survival rate (100% of initial value) of the dipivefrin hydrochloride after saving under a monograph affair and pH of pharmaceutical preparation are shown in Table 2.

[0029]

[Table 2]

処方	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
製造時 残存率	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
pH	5.02	4.99	5.04	5.36	4.95	5.04	5.07
60°C-1 週 残存率	75.2	83.7	83.4	82.1	84.2	88.3	88.2
pH	4.99	4.99	5.03	4.47	4.93	5.04	4.82
60°C-2 週 残存率	61.6	66.4	72.4	72.6	68.2	68.6	80.9
pH	4.88	4.98	4.89	4.20	4.80	4.82	4.60
40°C-1 ヲ月 残存率	80.8	88.9	88.4	—	—	87.2	89.6
pH	4.94	4.91	4.90	—	—	4.91	4.73
40°C-2 ヲ月 残存率	58.3	75.1	78.6	—	—	87.9	81.1
pH	4.92	4.92	4.98	—	—	4.85	4.62
40°C-3 ヲ月 残存率	54.1	62.4	67.2	—	—	82.5	74.0
pH	4.93	4.98	4.96	—	—	4.86	4.60
25°C-1 ヲ月 残存率	95.8	98.8	98.2	—	—	98.7	97.4
pH	4.92	4.91	4.98	—	—	5.03	4.91
25°C-3 ヲ月 残存率	88.4	94.4	92.2	—	—	95.0	90.7
pH	5.03	4.99	5.04	—	—	5.00	4.86

[0030] As compared with the dipivefrin survival rate of the example 1 of a comparison, the survival rate is highly maintained for any example containing various amino acid, a benzoic acid, or nicotinamide, and the remarkable stabilization by these addition was checked over the examined total-temperature range so that clearly from Table 2.

[0031] <Example 2 of an experiment> The pharmaceutical preparation of examples 7-13 was prepared by adding dipivefrin hydrochloride after dissolving a sodium chloride (3 or 0.4g), propylene glycol (1g), tyloxapol (1 or 0.3g), or a polyvinyl pyrrolidone (1g) in the solution containing epsilon-aminocaproic acid (0.5g) and sodium glutamate (0.3g), as shown in the next table 3, adding sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or a sodium hydroxide, and setting the whole quantity to 100ml. pH was set to 4.5. the dipivefrin hydrochloride water solution (pH4.5) same except containing only epsilon-aminocaproic acid and sodium glutamate as an additive for a comparison as the above — the example 2 of a comparison and the example 3 of a comparison were prepared, respectively.

[0032]

[Table 3]

処方	比較例	実施例	実施例	実施例	比較例	実施例	実施例	実施例	実施例
	2	7	8	9	3	10	11	12	13
塩酸ジピペフリン	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
ε-アミノカプロン酸	500mg	500mg	500mg	500mg	—	—	—	—	—
グルタミン酸ナトリウム	—	—	—	—	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg
塩化ナトリウム	—	3000mg	400mg	—	—	—	400mg	—	—
プロピレングリコール	—	—	1000mg	—	—	1000mg	1000mg	—	—
チロキサポール	—	—	—	1000mg	—	—	—	300mg	—
ポリビニルピロリドン	—	—	—	—	—	—	—	—	1000mg
塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
滅菌精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
全量	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5

[0033] Glass ampul was filled up with these and a dipivefrin hydrochloride content and pH of pharmaceutical preparation were measured after saving at 40 and 60 degrees C. A result is shown in the next table 4.

[0034]

[Table 4]

処方	比較例	実施例	実施例	実施例	比較例	実施例	実施例	実施例	実施例
	2	7	8	9	3	10	11	12	13
製造時									
残存率	100.0	100.0	10.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
pH	4.50	4.52	4.53	4.52	4.8	4.51	4.47	4.47	4.51
60℃-1週									
残存率	90.6	95.2	92.1	93.9	88.3	94.4	95.0	91.9	93.3
pH	4.47	4.48	4.47	4.48	4.47	4.47	4.48	4.48	4.46
60℃-2週									
残存率	82.2	86.2	86.1	85.4	75.0	85.5	86.3	80.8	84.9
pH	4.45	4.44	4.47	4.43	4.47	4.52	4.58	4.43	4.44
40℃-1ヵ月									
残存率	91.9	91.7	92.8	93.9	92.2	95.3	95.4	94.7	95.3
pH	4.47	4.47	4.46	4.47	4.41	4.44	4.44	4.36	4.47
40℃-2ヵ月									
残存率	86.1	87.4	88.1	89.5	84.2	89.7	89.8	88.9	90.0
pH	4.52	4.54	4.50	4.56	4.39	4.42	4.46	4.34	4.44
25℃-1ヵ月									
残存率	96.4	96.9	96.7	97.5	99.0	98.5	100.2	98.8	99.1
pH	4.48	4.47	4.46	4.48	4.41	4.41	4.51	4.39	4.43

[0035] Stabilization of dipivefrin hydrochloride was seen by adding a sodium chloride, propylene glycol, tyloxapol, or a polyvinyl pyrrolidone in the solution of the dipivefrin hydrochloride containing epsilon-aminocaproic acid or sodium glutamate so that clearly from Table 4. As a result of predicting chemical stability based on the kinetics generally performed about the case where various additives are especially added to this using sodium glutamate, in 15 degrees C, it was predicted that the preservation for about two years was possible. This stability enables commercial production of 1 agent nature ophthalmic solutions.

[0036] (Pharmaceutical preparation example 1) Dipivefrin hydrochloride was dissolved in this after dissolving the following basis component in sterile purified water, sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or the sodium hydroxide was added, pH was set to 4.5, sterile purified water was added, and the whole quantity was set to 100mL(s).

[0037]

Dipivefrin hydrochloride [ ..... 0.4g benzalkonium chloride / ..... 0.005g hydrochloric acid or sodium hydroxide / ... Optimum dose sterile purified water / ..... Optimum dose whole quantity / 100mL[0038] ] ..... 0.1g sodium glutamate ..... 0.3g propylene glycol ..... 1.0g sodium chloride (Pharmaceutical preparation example 2) Dipivefrin hydrochloride was dissolved in this after dissolving the following basis component in sterile purified water, sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or the sodium hydroxide was added, pH was set to 4.5, sterile purified water was added, and the whole quantity was set to 100mL (s).

[0039]

Dipivefrin hydrochloride [ ..... 0.9g benzalkonium chloride / ..... 0.005g hydrochloric acid or sodium hydroxide / ... Optimum dose sterile purified water / ..... Optimum dose whole quantity / 100mL[0040] ] ..... 0.1g sodium glutamate ..... 0.3g tyloxapol ..... 0.3g sodium chloride (Pharmaceutical preparation example 3) Dipivefrin hydrochloride was dissolved in this after dissolving the following basis component in sterile purified water, sterile purified water and a small amount of hydrochloric acid, or the sodium hydroxide was added, pH was set to 4.5, sterile purified water was added, and the whole quantity was set to 100mL(s).

[0041]

Dipivefrin hydrochloride [ ..... 0.005g epsilon-aminocaproic acid / ..... 0.5g hydrochloric acid or sodium hydroxide / ... Optimum dose sterile purified water / ..... Optimum dose whole quantity / 100mL[0042] ] ..... 0.1g propylene glycol ..... 1.0g sodium chloride ..... 4.0g benzalkonium chloride (Pharmaceutical preparation example 4) Dipivefrin hydrochloride was dissolved in this after dissolving the following basis component in sterile purified water, a small amount of hydrochloric acid or sodium hydroxide was added, pH was set to 4.5, sterile purified water was added, and the whole quantity was set to 100mL(s).

[0043]

Dipivefrin hydrochloride [ ..... 1.0g concentrated glycerin / ..... 1.5g benzalkonium chloride / ..... 0.005g hydrochloric acid or sodium hydroxide / ... Optimum dose sterile purified water / ..... Optimum dose whole quantity / 100mL[0044] ] ..... 0.1g monosodium glutamate ... 0.1g propylene glycol ..... 0.5g polyvinyl pyrrolidone

[Effect of the Invention] Since the ophthalmic solutions of this invention have pH by the side of neutrality more, there are few stimuli to an eye than the conventional 1 agent nature dipivefrin ophthalmic solutions of low pH. Moreover, in this invention, since stabilization of dipivefrin is attained, it becomes unnecessary for a such neutrality side pH to also adopt a 2 agent nature gestalt like the conventional 2 agent nature dipivefrin ophthalmic solutions, and it can cancel a patient's inconvenience and worries about contamination.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-228404

(43)公開日 平成11年(1999) 8月24日

(51)Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/215

A B L

A 6 1 K 31/215

A B L

9/08

9/08

V

47/12

47/12

J

47/16

47/16

J

審査請求 未請求 請求項の数13 F D (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平10-169342

(22)出願日 平成10年(1998) 6月2日

(31)優先権主張番号 特願平9-362161

(32)優先日 平9 (1997)12月11日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000199175

千寿製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

(72)発明者 澤 嗣郎

兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1-

105号

(72)発明者 大鳥 聡

兵庫県神戸市西区南別府4丁目366-1-

401号

(74)代理人 弁理士 早坂 巧

(54)【発明の名称】 安定な水性点眼剤

(57)【要約】

【課題】 ジピペフリンを主成分とする水性点眼剤であって、生理的pH近くにおいてジピペフリンの安定性を有意に改善させた水性点眼剤を提供すること。

【解決手段】 ジピペフリンまたはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする水性点眼剤であって、アミノ酸、安息香酸及びニコチン酸アミドよりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を更に含有することを特徴とする、水性点眼剤。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】ジピベフリンまたはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする水性点眼剤であって、アミノ酸、安息香酸及びニコチン酸アミドよりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を更に含有することを特徴とする、水性点眼剤。

【請求項2】ジピベフリンまたはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする水性点眼剤であって、アミノ酸、安息香酸及びニコチン酸アミドよりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を含有し、更に、非イオン性界面活性剤、多価アルコール、水溶性高分子及び中性塩類よりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を含有することを特徴とする、水性点眼剤。

【請求項3】ジピベフリンまたはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする水性薬剤であって、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸を含有し、更に、非イオン性界面活性剤、多価アルコール、水溶性高分子及び中性塩類よりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を含有することを特徴とする、安定化された水性点眼剤。

【請求項4】アミノ酸が、グルタミン酸、リジン及びヒスチジンよりなる群より選ばれるものである、請求項2の水性点眼剤。

【請求項5】非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びチロキサポール及びステアリン酸ポリオキシル40よりなる群より選ばれるものである、請求項2又は4の水性点眼剤。

【請求項6】非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びチロキサポール及びステアリン酸ポリオキシル40よりなる群より選ばれるものである、請求項3の水性点眼剤。

【請求項7】多価アルコールが、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール及びキシリトールよりなる群より選ばれるものである、請求項2、4及び5の何

れかの水性点眼剤。

【請求項8】多価アルコールが、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール及びキシリトールよりなる群より選ばれるものである、請求項3又は6の水性点眼剤。

【請求項9】水溶性高分子が、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロースよりなる群より選ばれるものである、請求項2、4、5及び7の何れかの水性点眼剤。

【請求項10】水溶性高分子が、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロースよりなる群より選ばれるものである、請求項3、6及び8の何れかの水性点眼剤。

【請求項11】中性塩類が、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硝酸ナトリウム、硝酸カルシウム、硝酸マグネシウムよりなる群より選ばれるものである、請求項2乃至10の何れかの水性点眼剤。

【請求項12】pHが3.5～8.5である、請求項1乃至11の何れかの水性点眼剤。

【請求項13】ジピベフリンの濃度が0.01～1.0 W/V%である、請求項1乃至12の何れかの水性点眼剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

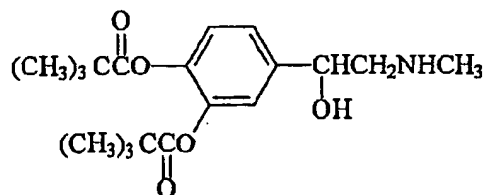
【発明の属する技術分野】本発明は、ジピベフリンまたはその薬剤学的に許容される塩を主成分とする水性点眼剤であって、ジピベフリンの安定性が改善されている水性点眼剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】ジピベフリン(Dipivefrin)は式：

【0003】

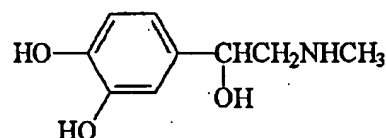
【化1】



【0004】で表される化合物、すなわち(±)-2-メチルアミノ-1-[3,4-ビス(ピバロイル-オキシ)フェニル]エタノールであり、エピネフリン：

【0005】

【化2】



【0006】のプロドラッグとして抗緑内障点眼剤に使

用されている。即ち、ジビペフリンは、エビネフリンの2個のフェノール性水酸基が共にビバロイルエステル化されておりエビネフリンに比して脂溶性が高いため、点眼投与した場合角膜透過性に優れている。角膜を透過した後、ジビペフリンは加水分解により活性代謝物であるエビネフリンに変換され、こうして生じたエビネフリンが開放隅角緑内障、高眼圧緑内障等に有効な治療効果を奏する。このため、ジビペフリンは、副作用も少なく、エビネフリンに比して低濃度で治療効果を現し、有用な薬剤として知られている。

【0007】しかしながら、ジビペフリンは、水溶液中で加水分解を受け易く、非常に不安定であるため、日本国内で市販されているジビペフリン製剤としては、凍結乾燥物と溶解液とからなる二剤性の製剤しかないのが現状である。この二剤性の製剤は、通常の保存条件において安定であるという利点があるものの、使用開始前に凍結乾燥物と溶解液とを混合することによる薬剤の調製を必要とし、単に不便であるのみならず、埃や細菌などの混入を極力避けるよう細心の注意を患者に強いる結果となっている。また、溶解後は不安定であるため速やかに使い切る必要があるという点も、不便であるのみならず、劣化後の製剤を誤って使用する虞が否定できない。

【0008】このようなことから、ジビペフリン点眼剤は極力安定な一剤性の水性製剤の形態とすることが好ましく、現に海外では一剤性の水性製剤が使用されている。しかしながら、この一剤性の水性製剤は、ジビペフリンの安定性を維持する必要上pH3という、生理的pH範囲よりもはるかに低いpHを有しているため眼刺激性が強い。この刺激は患者への負担となるため、患者にとって決して好ましくなかった。

【0009】

【本発明が解決しようとする課題】このような背景において、刺激がより少なくしかも安定な一剤性のジビペフリン水性製剤の開発が望まれていた。本発明は、ジビペフリンを主成分とする水性点眼剤であって、生理的pH近くにおいてジビペフリンの安定性を有意に改善させた水性点眼剤を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者は、アミノ酸、安息香酸又はニコチン酸アミドを含有する水溶液中においてはジビペフリンの安定性が顕著に改善されることを見出した。また、これらの溶液に更に、非イオン性界面活性剤、多価アルコール、水溶性高分子又は中性塩を含有させることにより一層の安定化が得られることも見出した。更にこれらの安定化の程度が、ジビペフリンの一剤性点眼剤の製品化を可能にするに足るものであることを見出し、本発明を完成させた。

【0011】即ち本発明は、ジビペフリンまたはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とする水性点眼剤であって、アミノ酸、安息香酸及びニコチン酸アミドよりな

る群より選ばれる少なくとも一の成分を更に含有することを特徴とする、水性点眼剤を提供する。

【0012】

【発明の実施の態様】ジビペフリンの薬剤学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸塩、ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸塩を挙げることができる。

【0013】本発明にアミノ酸を用いる場合、それは、既知の種々のアミノ酸であってよい。特に好ましいアミノ酸としては、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、グルタミン酸、リジン及びヒスチジンが挙げられる。アミノ酸を本発明の水性点眼剤に含有させるに当たっては、それら自体を添加してもよく、またそれらを塩の形で添加してもよい。そのような塩としては、例えばグルタミン酸ナトリウム、塩酸リジン、塩酸ヒスチジン等が挙げられるが、これらに限定されない。アミノ酸を用いる場合その濃度は、0.01~1W/V%とするのが好ましく、0.05~0.5W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。また安息香酸を用いる場合、その濃度は、0.01~1/V%とするのが好ましく、0.1~0.5W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。ニコチン酸アミドを用いる場合には、その濃度は、0.01~1/V%とするのが好ましく、0.1~0.5W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。

【0014】本発明においては、アミノ酸、安息香酸又はニコチン酸アミドの含有により、十分な安定化が図られるが、これに更に、非イオン性界面活性剤、多価アルコール、水溶性高分子及び中性塩類よりなる群より選ばれる少なくとも一の成分を含有させることが安定性の向上に一層好ましい。

【0015】使用する非イオン性界面活性剤は、既知の種々の非イオン性界面活性剤であってよい。特に好ましい非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ポリソルベート80）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、チロキサポール（Tyloxapol; 米国薬局方第23版）及びステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。非イオン性界面活性剤の含有量は、0.01~10W/V%とするのが好ましく、0.05~5W/V%とするのが更に好ましく、0.1~2W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。

【0016】使用する多価アルコールは、既知の種々のものであってよい。特に好ましい多価アルコールとしては、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール及びキシリトールが挙げられる。また使用する多価アルコールの濃度は、0.1~5W/V%とするのが好ましく、0.3~3W/V%とするのが特に好ましいが、必

ずしもこれらに限定されない。

【0017】使用する水溶性高分子は、既知の種々のものであってよいが、特に好ましい例としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロース等が挙げられる。使用する水溶性高分子の濃度は、0.1～5W/V%とするのが好ましく、0.3～3W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれらに限定されない。

【0018】使用する中性塩は、強酸と強塩基とから作られる中性の塩である。好ましい中性塩としては、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硝酸ナトリウム、硝酸カルシウム及び硝酸マグネシウムが挙げられる。これらのうち特に好ましいのは塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び硫酸マグネシウムである。使用する中性塩の濃度は、0.1～3W/V%とするのが特に好ましいが、必ずしもこれに限定されない。

【0019】本発明の水溶性点眼剤のpHとしては、3.5～8.5の範囲とするのが好ましく、4～6の範囲とするのが特に好ましい。本発明によればジベペフリンの安定化が図れるため、従来の一剤性ジベペフリン点眼剤より中性の範囲のpHとすることができる結果、刺激性の低い製剤が提供できる。

【0020】本発明の水溶性製剤におけるジベペフリンの濃度は、0.01～1.0W/V%の範囲とするのが好ましく、0.04～0.1W/V%の範囲とするのが特に好ましい。

【0021】本発明の水溶性点眼剤は、必要に応じ、緩衝剤、保存剤、等張化剤、pH調整剤を更に加えても良く、これらは通常の点眼剤に使用されるものであれば特に限定されない。

【0022】緩衝剤としては、例えば、酢酸、リン酸、

ホウ酸及びそれらの塩等を挙げることができる。

【0023】上記保存剤としては、例えば、フェノール、クレゾール、パラオキシ安息香酸エステル等のフェノール性物質、クロロブタノール、プロピレングリコール（これは、上記の通り本発明において安定化剤としても機能する）等のアルコール類、安息香酸（これも、上記の通り本発明において安定化剤としても機能する）、デヒドロ酢酸等の酸性物質又はその塩類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の四級アンモニウム塩、チメロサル等を挙げることができる。

【0024】等張化剤としては、塩化ナトリウム（安定化剤としても機能する）、ホウ酸、ホウ砂、グリセリン、グルコース、マンニトール等を使用することができる。

【0025】

【実施例】以下に実施例及び実験例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されることを意図しない。

【0026】＜実験例1＞下記の表1に示すようにε-アミノカブロン酸（0.5g）、グルタミン酸ナトリウム（0.5g）、塩酸リジン（0.5g）、塩酸ヒスチジン（0.5g）、安息香酸（0.3g）又はニコチン酸アミド（0.5g）を滅菌精製水に溶解後、塩酸ジベペフリンを加え、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えて全量を100mlとすることにより、実施例1～6の製剤を調製した。pHは5.0とした。これらの添加剤はpH5付近に緩衝能を持つため、他に緩衝剤は添加しなかった。一方、塩酸ジベペフリンは分解により酸を生成した場合、溶液のpHが低下するため、比較例1の製剤には、緩衝剤として通常用いられる酢酸ナトリウムを加えて、上記と同様の塩酸ジベペフリン水溶液（pH5.0）を調製した。

【0027】

【表1】

処方	比較例1	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
塩酸ジベペフリン	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
酢酸ナトリウム	500mg	—	—	—	—	—	—
ε-アミノカブロン酸	—	500mg	—	—	—	—	—
グルタミン酸ナトリウム	—	—	500mg	—	—	—	—
塩酸リジン	—	—	—	500mg	—	—	—
塩酸ヒスチジン	—	—	—	—	500mg	—	—
安息香酸	—	—	—	—	—	300mg	—
ニコチン酸アミド	—	—	—	—	—	—	500mg
塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
滅菌精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
全量	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

【0028】これらを、ガラスアンブルに充填し、25℃、40℃及び60℃に保存後、各製剤のpH及び塩酸ジベペフリン含量を測定した。塩酸ジベペフリンの測定

はHPLCにより行なった。各条件下に保存後の塩酸ジベペフリンの残存率（初期値100%）及び製剤のpHを表2に示す。

【0029】

【表2】

処方	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
製造時 残存率	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
pH	5.02	4.99	5.04	5.36	4.95	5.04	5.07
60℃-1週 残存率	75.2	83.7	83.4	82.1	84.2	88.3	88.2
pH	4.99	4.99	5.03	4.47	4.93	5.04	4.82
60℃-2週 残存率	61.6	66.4	72.4	72.6	68.2	68.6	80.9
pH	4.88	4.98	4.89	4.20	4.80	4.82	4.60
40℃-1ヵ月 残存率	80.8	88.9	88.4	—	—	87.2	89.6
pH	4.94	4.91	4.90	—	—	4.91	4.73
40℃-2ヵ月 残存率	58.3	75.1	78.6	—	—	87.9	81.1
pH	4.92	4.92	4.98	—	—	4.85	4.62
40℃-3ヵ月 残存率	54.1	62.4	67.2	—	—	82.5	74.0
pH	4.93	4.98	4.96	—	—	4.86	4.60
25℃-1ヵ月 残存率	95.8	98.8	98.2	—	—	98.7	97.4
pH	4.92	4.91	4.98	—	—	5.03	4.91
25℃-3ヵ月 残存率	88.4	94.4	92.2	—	—	95.0	90.7
pH	5.03	4.99	5.04	—	—	5.00	4.86

【0030】表2から明らかなように、比較例1のジベフリン残存率に比して、各種アミノ酸、安息香酸又はニコチン酸アミドを含有する何れの実施例も、残存率が高く維持されており、試験した全温度範囲にわたってこれらの添加による顕著な安定化が確認された。

【0031】＜実験例2＞次の表3に示すようにε-アミノカプロン酸（0.5g）およびグルタミン酸ナトリウム（0.3g）を含有する溶液に、塩化ナトリウム（3あるいは0.4g）、プロピレングリコール（1g）、チロキサポール（1または0.3g）あるいはポ

リビニルピロリドン（1g）を溶解後、塩酸ジベフリンを加え、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えて全量を100mlとすることにより、実施例7～13の製剤を調製した。pHは4.5とした。比較のため、添加物としてε-アミノカプロン酸およびグルタミン酸ナトリウムのみを含有する以外は上記と同様の塩酸ジベフリン水溶液（pH4.5）、それぞれ比較例2及び比較例3、を調製した。

【0032】

【表3】

処方	比較例 2	実施例 7	実施例 8	実施例 9	比較例 3	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13
塩酸ジベフリン	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
ε-アミノカプロン酸	500mg	500mg	500mg	500mg	—	—	—	—	—
グルタミン酸ナトリウム	—	—	—	—	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg
塩化ナトリウム	—	3000mg	400mg	—	—	—	400mg	—	—
プロピレングリコール	—	—	1000mg	—	—	1000mg	1000mg	—	—
チロキサポール	—	—	—	1000mg	—	—	—	300mg	—
ポリビニルピロリドン	—	—	—	—	—	—	—	—	1000mg
塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
滅菌精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
全量	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5

【0033】これらを、ガラスアンブルに充填し、40及び60℃に保存後、塩酸ジベフリン含量及び製剤のpHを測定した。結果を次の表4に示す。

【0034】

【表4】

処方		比較例 2	実施例 7	実施例 8	実施例 9	比較例 3	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13
製造時	残存率	100.0	100.0	10.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	pH	4.50	4.52	4.53	4.52	4.8	4.51	4.47	4.47	4.51
60℃-1週	残存率	90.6	95.2	92.1	93.9	88.3	94.4	95.0	91.9	93.3
	pH	4.47	4.48	4.47	4.48	4.47	4.47	4.48	4.48	4.46
60℃-2週	残存率	82.2	86.2	86.1	85.4	75.0	85.5	86.3	80.8	84.9
	pH	4.45	4.44	4.47	4.43	4.47	4.52	4.58	4.43	4.44
40℃-1ヵ月	残存率	91.9	91.7	92.8	93.9	92.2	95.3	95.4	94.7	95.3
	pH	4.47	4.47	4.46	4.47	4.41	4.44	4.44	4.36	4.47
40℃-2ヵ月	残存率	86.1	87.4	88.1	89.5	84.2	89.7	89.8	88.9	90.0
	pH	4.52	4.54	4.50	4.56	4.39	4.42	4.46	4.34	4.44
25℃-1ヵ月	残存率	96.4	96.9	96.7	97.5	99.0	98.5	100.2	98.8	99.1
	pH	4.48	4.47	4.46	4.48	4.41	4.41	4.51	4.39	4.43

【0035】表4から明らかなように、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸又はグルタミン酸ナトリウムを含有する塩酸ジビペフリンの溶液に、塩化ナトリウム、プロピレングリコール、チロキサール又はポリビニルピロリドンを添加することにより、塩酸ジビペフリンの安定化が見られた。特に、グルタミン酸ナトリウムを用いこれに各種添加物を加えた場合につき、一般に行われる速度論に基づく化学的安定性の予測を行った結果、15℃において約2年間の保存が可能と予測された。この安定性は、一剤性点眼剤の製品化を可能にするものである。

【0036】(製剤実施例1) 下記の基剤成分を滅菌精製水に溶解後、これに塩酸ジビペフリンを溶解させ、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えてpHを4.5とし、滅菌精製水を加えて全量を100mLとした。

【0037】

塩酸ジビペフリン・・・0.1g  
 グルタミン酸ナトリウム・・・0.3g  
 プロピレングリコール・・・1.0g  
 塩化ナトリウム・・・0.4g  
 塩化ベンザルコニウム・・・0.005g  
 塩酸又は水酸化ナトリウム・・・適量  
 滅菌精製水・・・適量  
 全量 100mL

【0038】(製剤実施例2) 下記の基剤成分を滅菌精製水に溶解後、これに塩酸ジビペフリンを溶解させ、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えてpHを4.5とし、滅菌精製水を加えて全量を100mLとした。

【0039】

塩酸ジビペフリン・・・0.1g  
 グルタミン酸ナトリウム・・・0.3g  
 チロキサール・・・0.3g  
 塩化ナトリウム・・・0.9g

塩化ベンザルコニウム・・・0.005g  
 塩酸又は水酸化ナトリウム・・・適量  
 滅菌精製水・・・適量  
 全量 100mL

【0040】(製剤実施例3) 下記の基剤成分を滅菌精製水に溶解後、これに塩酸ジビペフリンを溶解させ、滅菌精製水及び少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えてpHを4.5とし、滅菌精製水を加えて全量を100mLとした。

【0041】

塩酸ジビペフリン・・・0.1g  
 プロピレングリコール・・・1.0g  
 塩化ナトリウム・・・4.0g  
 塩化ベンザルコニウム・・・0.005g  
 $\epsilon$ -アミノカプロン酸・・・0.5g  
 塩酸又は水酸化ナトリウム・・・適量  
 滅菌精製水・・・適量  
 全量 100mL

【0042】(製剤実施例4) 下記の基剤成分を滅菌精製水に溶解後、これに塩酸ジビペフリンを溶解させ、少量の塩酸又は水酸化ナトリウムを加えてpHを4.5とし、滅菌精製水を加えて全量を100mLとした。

【0043】

塩酸ジビペフリン・・・0.1g  
 グルタミン酸モノナトリウム・・・0.1g  
 プロピレングリコール・・・0.5g  
 ポリビニルピロリドン・・・1.0g  
 濃グリセリン・・・1.5g  
 塩化ベンザルコニウム・・・0.005g  
 塩酸又は水酸化ナトリウム・・・適量  
 滅菌精製水・・・適量  
 全量 100mL

【0044】

【発明の効果】本発明の点眼剤は、より中性側のpHを

有するため、従来の低pHの一剤性ジピペフリン点眼剤より眼に対する刺激が少ない。また本発明ではそのような中性側pHでもジピペフリンの安定化が図られている

ため、従来の二剤性ジピペフリン点眼剤のような二剤性形態を採用する必要がなくなり、患者の不便や汚染の心配を解消できる。